



328471-1A

328.471

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 28 de Junio de 1.966, con el número 328.471

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de N.V. PHILIPS'GLOEILAMPENFABRIEKEN, entidad holandesa, establecida en Emmasingel 29, Eindhoven, Holanda, por:

"UN METODO DE PRODUCIR UN 3-CETO-4,6-BISDEHIDRO-6-FLUORO-(ó 6-CLORO-ó 6-BROMO)-(9 BETA, 10 ALFA)-ESTEROIDE"

=====

Esta invención se refiere a compuestos de esteroides, y se relaciona con una nueva clase de tales compuestos y con los métodos de producirlos, y con procedimientos que utilizan tales compuestos como materiales de partida o sustancias intermedias para la producción de posteriores compuestos. En la descripción siguiente se hace referencia a los dibujos anexos, en los que se muestran ciertas fórmulas químicas estructurales, numeradas en serie para su identificación.

La invención comprende una clase de nuevos compuestos de esteroides que son compuestos de la fórmula I que se muestran en

328471



los dibujos anexos, fórmula en la que

R_{17} representa un grupo $-CO-CH_3$, en cuyo caso R'_{17} representa hidrógeno o un grupo hidroxilo libre, esterificado, eterificado, o

R_{17} representa un grupo hidroxilo libre, esterificado o eterificado, en cuyo caso R'_{17} representa hidrógeno o un grupo alcohilo, alquenoilo, o alquinoilo inferior que contiene de 1 a 6 átomos de carbono,

Hal_1 representa un átomo de flúor, cloro o bromo, y

Hal_2 representa un átomo de flúor, cloro o bromo, y en la cual fórmula puede estar presente un doble enlace entre los átomos de carbono 1 y 2.

La invención comprende compuestos de la fórmula antedicha tal como se han descrito, tanto de la serie llamada normal de esteroides como de la serie 9 beta, 10 alfa. Esto, y la presencia opcional de un doble enlace \triangle^1 , se indican en la fórmula por medio de la presencia tanto de líneas continuas como de trazos que representan los enlaces 1-2 y 13-10, y el enlace que une el átomo de hidrógeno situado en la posición 9 con el núcleo.

La configuración en los átomos de carbono asimétricos 8, 9, 10, 13 y 14 puede ser, o bien la misma que en los esteroides normales o igual que en los esteroides 9 beta, 10 alfa. Estas configuraciones son 8 beta, 9 alfa, 10 beta, 13 beta, 14 alfa, y 8 beta, 9 beta, 10 alfa, 13 beta, 14 alfa, respectivamente.

En adelante, los esteroides que muestran esta última configuración se denominarán en la Memoria esteroides 9 beta, 10 alfa, mientras que los demás esteroides, llamados normales, se indicarán sin el empleo de ninguno de tales prefijos. La notación "(9 beta, 10 alfa)" se emplea para indicar que se trata de los miembros de ambas series.



Unos compuestos particularmente interesantes son los compuestos de la fórmula I en los que Hal₁ y Hal₂ representan, cada uno de ellos, un átomo de flúor.

La invención incluye los métodos de preparar los antedichos
5 compuestos de fórmula I, como se describirá más adelante, y también las preparaciones farmacéuticas que los comprenden, y los métodos para preparar tales preparaciones, que comprenden mezclarlos con un vehículo farmacéutico sólido o líquido, o disolverlos o dispersarlos en él, y si se desea juntamente con
10 otros ingredientes.

Un grupo hidroxilo esterificado representado por R₁₇ o R'₁₇ en la fórmula anterior puede ser un grupo aciloxi que contiene de uno a veinte átomos de carbono. La parte de acilo del grupo aciloxi es preferiblemente el grupo acilo de un ácido mono-,
15 di- o tricarboxílico alifático saturado o no saturado, un ácido carboxílico alifático-aromático mixto, un ácido carboxílico aromático, o un ácido monocarboxílico saturado o no saturado alicíclico o alifático-alicíclico mixto, especialmente los que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos aciloxi
20 adecuados son: formoxi-, acetoxi-, propionoxi- o butiroxi-; grupos aciloxi derivados del ácido oleico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido enántico, ácido undecanoico, ácido caproico, ácido pivalico, ácido succínico, ácido malónico, ácido cítrico; o del ácido benzoico o el ácido p-hexiloxi-fenilpropiónico,
25 co, ácido hexahidrogenado benzoico, ácido fenilacético, ácido beta-ciclopentilpropiónico o ácido beta-ciclohexilpropiónico.

Un grupo hidroxilo esterificado representado por R₁₇ o R'₁₇ puede ser un grupo alcoxi que contiene de uno a diez átomos de carbono. La parte de alcohol del grupo alcoxi es preferiblemente
30 te un grupo alifático, alicíclico, alifático-aromático mixto o

328471



alifático-alicíclico mixto. Ejemplos de grupos alcoxi adecuados son: los grupos metoxi-, etoxi-, propoxi-, terc-butoxi-, ciclo-pentiloxi-, ciclohexiloxi y benciloxi, ó metilciclopentiloxi.

Los compuestos según la invención muestran propiedades far-
5 macológicas sorprendentes, en particular en su influencia en el equilibrio normal de las actividades hormonales.

Así, la 6,6-difluoro-9 beta, 10 alfa-preg-4-en-3,20-diona (Fórmula II) muestra actividad inhibidora de la ovulación, y

el 17-acetato de 6,6-difluoro-17 beta-hidroxi-9 beta, 10 al-
10 fa-androst-4-en-3-ona (Fórmula III) tiene propiedades anabólicas e inhibitoras de la producción de gonadotropina, en particular en machos.

Otros compuestos interesantes que caen en el objeto de la invención incluyen:

15 el 17-acetato de 6-bromo-6-cloro-17 alfa-9 beta, 10 alfa-pregn-4-en-3,20-diona (Fórmula IV)

6-bromo-6-fluoro-9 beta, 10 alfa-pregn-4-en-3,20-diona (Fórmula V)

17-acetato de 6-bromo-6-fluoro-17 alfa-hidroxi-9 beta, 10 alfa-
20 pregn-4-en-3,20-diona (Fórmula VI)

17-acetato de 6-bromo-6-fluoro-17 beta-hidroxi-9 beta, 10 alfa-androst-4-en-3-ona (Fórmula VII)

6,6-difluoro-17 beta-hidroxi-17 metil-9 beta, 10 alfa-androst-4-en-3-ona (Fórmula VIII).

25 Los compuestos según la invención pueden transformarse en preparaciones farmacéuticas o veterinarias de la forma usual. Así, pueden prepararse líquidos para inyecciones disolviendo una disolución en cloruro de metileno de un compuesto activo en aceite de cacahuete y evaporando subsiguientemente el cloruro
30 de metileno. Pueden prepararse supositorios mezclando íntimamente



un compuesto activo con un éster de un alcohol alifático superior y un ácido carboxílico alifático superior, por ejemplo glicoles de polietileno (carbowax), o con manteca de cacao o con una mezcla de gelatina y glicerina. Además, los compuestos de la invención pueden transformarse en tabletas empleando las cargas usuales tales como almidón, o aglomerantes o lubricantes por ejemplo estearato de magnesio, carboximetilcelulosa y similares.

Los compuestos según la invención pueden prepararse, por ejemplo, por uno de los métodos siguientes:

1) un 3-ceto-4-dehidro-6-fluoro- ó -6-bromo- ó -6-cloro-(9 beta, 10 alfa)-esteroide pueden bromarse o clorarse en posición alílica con respecto al doble enlace con un agente halogenante adecuado, tal como por ejemplo cloro o bromo elemental, N-bromo- ó N-cloro-succinimida, N-dibromo- ó N-dicloro-dimetilhidantoína, N-dicloro ó N-dibromo-bencenosulfonamida, o perbromuro de piridina o percloruro de piridina.

2) un 3,5-bisdehidro-3-enoléter o un 3-ceto-4-dehidro-6-fluoro (ó -6-bromo- ó -6-cloro)-(9 beta, 10 alfa)-esteroide puede hacerse reaccionar con un agente clorante o bromante como los mencionados en 1) anteriormente o con fluoruro de perclorilo.

En la literatura se han descrito métodos para producir los citados materiales de partida, o se dan en las solicitudes de patentes juntamente pendientes Nos. 11409/64 y 26744/64 (PHN. 40 y PHN. 140). Los métodos de halogenación descritos en 1) y 2) anteriormente son métodos conocidos per se y están descritos minuciosamente en la literatura. En general, cualquier grupo hidroxilo presente está preferiblemente en la forma protegida, por ejemplo en forma de un grupo hidroxilo esterificado o eterificado, cuando se lleva a cabo la reacción de halogenación.

328471, 1 AbU



Según los métodos indicados en 1) y 2) anteriormente, el segundo átomo de halógeno se introduce en el átomo de carbono 6. Cuando se aplica el método 2), el grupo 3,5-bisdehidro-3-enoléter se convierte, simultáneamente con la introducción del segundo átomo de halógeno, en un grupo 3-ceto-4-dehidro.

La invención comprende también un método para producir 3-ceto-4,6-bisdehidro-6-fluoro (ó -6-bromo- ó -6-cloro-)-(9 beta, 10 alfa)-esteroides, método en el que se emplean 3-ceto-4-dehidro-6,6-dihalógeno-(9 beta, 10 alfa)-esteroides como materiales intermedios o de partida. En dichos 3-ceto-4-dehidro-6,6-dihalógeno-(9 beta, 10 alfa)-esteroides un átomo de halógeno se toma del grupo que consta de flúor, cloro y bromo, y el otro átomo de halógeno se toma del grupo que consta de cloro, bromo y yodo.

Los 3-ceto-4,6-bisdehidro-6-halógeno-(9 beta,10 alfa)-esteroides son compuestos que tienen propiedades farmacológicas interesantes (J.Am. Chem. Soc. 81, 1959, pág. 3485-3486, o las solicitudes de patentes también pendientes mencionadas), por ej. actividad progestacional o anabólica/androgénica. Hasta ahora, se ha propuesto preparar estos compuestos por tratamiento de un 3-ceto-4-dehidro-6-fluoro-(9 beta,10 alfa)-esteroide con 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona, u oxidando un enoléter de 3-ceto-4-dehidro-6-halógeno-(fluoro, cloro o bromo)-(9 beta,10 alfa)-esteroide con MnO_2 .

Aunque estos métodos dan, en cierto grado, rendimientos aceptables de los productos deseados, se ha hecho evidente la necesidad de mejoras adicionales a este respecto, y pueden conseguirse por el procedimiento según este aspecto de la presente invención, explicado anteriormente, empleando los 3-ceto-4-dehidro-6,6-dihalógeno-(9 beta,10 alfa)-esteroides, como se ha des-



crito en la página anterior, como materiales de partida o como sustancias intermedias.

En su forma más simple, el procedimiento de la invención consiste en deshidrohalogenar el 3-ceto-4-dehidro-6,6-dihalógeno-
5 no-(9 beta,10 alfa)-esteroide, como se ha definido en la página anterior, para producir el correspondiente 3-ceto-4,6-bisdehidro-6-halógeno-(9 beta,10 alfa)-esteroide. La operación de deshidrohalogenación puede llevarse a cabo de la forma convencional, por ejemplo empleando una amina orgánica, por ejemplo una
10 amina terciaria tal como la piridina, colidina, dimetilnilina o dietilnilina. Puede usarse también óxido de calcio o halogenuro de litio en forma de polvo fino, por ejemplo ClLi o BrLi en dimetilformamida, sólo o en presencia, si se desea, de carbonato de litio.

15 Este método da buenos rendimientos de los 3-ceto-4,6-bisdehidro-6-halógeno-(6-fluoro-, cloro- o bromo-)-(9 beta,10 alfa)-esteroides.

Las especiales ventajas de este método se hacen evidentes cuando se combina con un procedimiento de preparar el material
20 de partida del método antedicho. Tales materiales de partida (3-ceto-4-dehidro-6,6-dihalógeno-(9 beta,10 alfa)-esteroides) pueden prepararse por enoleterificación en la posición 3 de un 3-ceto-4-dehidro-6-fluoro (ó -6-cloro- o -6-bromo)-(9 beta,10 alfa)-esteroide, seguida de una halogenación (fluoración, cloración, bromación, yodación). Así pues, en una forma más específica, la invención comprende un método para producir 3-ceto-4,6-
25 bisdehidro-6-halógeno-(fluoro-, cloro- ó bromo-)-(9 beta,10 alfa)-esteroides, que comprende las operaciones de enoleterificar en el átomo de carbono 3 un 3-ceto-4-dehidro-6-halógeno-
30 (fluoro-, cloro- ó bromo-)-(9 beta,10 alfa)-esteroide, y después

328471



halogenar (clorar, bromar o yodar) el 3-enoléter-3,5-bisdehidro-6-halógeno-(9 beta, 10 alfa)-esteroide así producido, para producir un 3-ceto-4-dehidro-6,6-dihalógeno-(9 beta, 10 alfa)-esteroide, y finalmente deshidrohalogenar el 6,6-dihalógeno-(9 beta,10 alfa)-esteroide.

Este procedimiento da rendimientos relativamente altos de 3-ceto-4,6-bisdehidro-6-halógeno (fluoro-, cloro- ó bromo-)-(9 beta,10 alfa)-esteroides, calculados con respecto a los 3-ceto-4-dehidro-6-halógeno-(fluoro-, cloro- o bromo-)-(9 beta, 10 10 alfa)-esteroides como materiales de partida, en particular cuando el átomo de halógeno del material de partida es un átomo de flúor.

Una de las ventajas de este procedimiento de 3 operaciones es que puede llevarse a cabo sin tratar los productos intermedios formados. Así, la halogenación puede llevarse a cabo por adición del agente halogenante a la mezcla de reacción de la reacción de enolesterificación; y la reacción de deshidrohalogenación puede llevarse a cabo en la mezcla de reacción así resultante.

La enolesterificación, en el sentido en que se ha indicado anteriormente, puede llevarse a cabo con un éster de ortoformato en presencia de un catalizador, por ej. con ortoformato de etilo y ácido clorhídrico o con ortoformato de etilo y ácido p-tolueno sulfónico.

La halogenación puede efectuarse por medio de uno de los métodos de fluoración, cloración, bromación o yodación descritos anteriormente. La introducción de un átomo de yodo en el átomo de carbono 6 puede llevarse a cabo con N-yodo succinimida o con N-yodo-bencenosulfonamida, dando un compuesto de la fórmula IX.



La reacción de deshidrohalogenación puede tener lugar de la forma usual, por ej. con una amina orgánica terciaria tal como la colidina, piridina, dimetil- ó dietilanilina. También es posible emplear óxido de calcio en forma de polvo fino, o un
5 halogenuro de litio, por ej. $ClLi$ ó $BrLi$, en dimetilformamida. En general, este último método da rendimientos algo superiores que el método en que se emplea una base orgánica, habiendo o no presente también carbonato de litio.

Como ilustración, en los ejemplos específicos siguientes
10 se describirán con más detalle ciertos procedimientos preferidos que realizan la invención. En los ejemplos, a menos que se especifique otra cosa, las partes o tantos por ciento son en peso por peso, y las temperaturas son en grados centígrados.

El método según la invención es particularmente ventajoso
15 para la producción de 3-ceto-4,6-bisdehidro-6-fluoro-(9 beta, 10 alfa)-esteroides.

En el caso en que ambos átomos de halógeno del carbono 6 sean diferentes uno de otro, ha de tenerse en cuenta que IH se separa más fácilmente que BrH , y esta última molécula se se-
20 para más fácilmente que ClH . Bajo condiciones convencionales de deshidrohalogenación, el átomo de flúor en el carbono 6 no se separa de los esteroides 6,6-dihalogenados en consideración cuando el otro átomo de halógeno en el carbono 6 es o bien clo- ro, ó bromo ó yodo.

25 EjemPlo 1

Una disolución de 1.18 g. de 6 beta-bromo-9 beta,10 alfa- pregn-4-en-3,20-diona y 50 mg. de ácido p-tolueno sulfónico en una mezcla de 5 ml. de cloruro de metileno, 20 ml. de dioxano seco purificado, y 1.2 ml. de ortoformato de etilo recientemente
30 destilado, se dejó reposar a temperatura ambiente durante 20 ho-

328471



ras. Después de diluirla con 300 ml. de éter de petróleo y de
añadirle 1 ml. de piridina seca, la mezcla de reacción se filtró
a través de una columna de 20 g. de gel de sílice. La elución
se completó con 200 ml. de una mezcla de benceno y éter de pe-
5 tróleo (1:3). El procedimiento de filtración se repitió a tra-
vés de otros 20 mg. de gel de sílice. Después de separar los di-
solventes por evaporación en vacío, se obtuvo una producción
de 0'8 g. de 3-etoxi-6-bromo-9 beta, 10 alfa-pregna-3,5-dien-
20-ona aceitosa.

10 El 3-enoléter se disolvió en 30 ml. de acetona a 0°C, y
después se bromó por medio de la adición sucesiva, con agita-
ción y a 0°C, de una disolución de 0'34 g. de acetato de sodio
en 3'4 ml. de agua, 0'8 g. de N-bromosuccinimida, y 0'3 ml. de
ácido acético. La agitación se continuó durante 30 minutos, y
15 la mezcla de reacción se sometió a una dilución con 200 ml. de
agua de hielo, y a extracción con cloruro de metileno. El ex-
tracto se lavó sucesivamente con agua, una disolución de bicar-
bonato de sodio, y con agua otra vez. La separación de los di-
solventes por evaporación, después de la adición de 0'1 ml. de
20 piridina, dió 6,6-dibromo-9 beta, 10 alfa-pregn-4-en-3,20-diona
aceitosa.

El producto 6,6-dibromado se disolvió en 2 ml. de piridina
seca, y la disolución resultante se calentó a 90°C durante 45
minutos. Este tratamiento dió 0'8 g. de un producto crudo, que
25 se cromatografió a través de una columna de 15 g. de gel de sí-
lice. La columna se eluyó con mezclas de benceno y acetona que
contenían cantidades crecientes de este último disolvente. De
la fracción apropiada se obtuvieron 0'4 g. de 6-bromo-9 beta,
10 alfa-pregna-4,6-dien-3,20-diona impura. La recristalización
30 a partir de etanol dió 0'25 g. del compuesto puro. Punto de fu-



sión: 107-108°C (vacío, con descomposición) $\epsilon (\lambda_{\text{máxima}} = 292$
 milimicras) = 19.000. $[\alpha]_D^{25} = -321^{\circ}$ (CHCl₃).

EJEMPLO 2

1'18 g. de 6-beta-bromo-9 beta,10 alfa-pregn-4-en-3,20-
 5 diona se eterificaron de la misma manera que la descrita en el
 Ejemplo 1. Una vez que la mezcla de reacción hubo reposado duran-
 te 24 horas, se añadieron 30 ml. de acetona, y la disolución ob-
 tenida se enfrió a 0°C, y después se bromó con N-bromosuccinimida.
 La 6,6-dibromo-9 beta,10 alfa-pregn-4-en-3,20-diona obtenida se
 10 deshidrobromó y se trató también como se ha descrito en el Ejem-
 plo 1. Por este procedimiento se hizo aumentar la producción de
 6-bromo-9 beta,10 alfa-pregna-4,6-dien-3,20-diona hasta 0'40
 g.

EJEMPLO 3

15 Se eterificó 6 beta-bromo-9 beta,10 alfa-pregn-4-en-3,20-
 diona como se ha descrito en el Ejemplo 2 anterior. No obstante,
 en este experimento la bromación se llevó a cabo por medio de
 bromo en cantidades equivalentes. Después de la deshidrobromación
 y tratamiento de la 6,6-dibromo-9 beta,10 alfa-pregn-4-en-3,20-
 20 diona, se obtuvieron 0'35 g. de 6-bromo-9 beta,10 alfa-pregna-
 4,6-dien-3,20-diona.

EJEMPLO 4

A una disolución de 0'814 g. de 17-acetato de 6 beta-clo-
 ro-17 alfa-hidroxi-9 beta,10 alfa-pregn-4-en-3,20-diona en 15
 25 ml. de dioxano seco se añadieron, mientras se agitaba, 0'7 ml.
 de ortoformato de etilo y 28 mg. de ácido p-tolueno sulfónico.
 La disolución se dejó reposar a temperatura ambiente en la oscu-
 ridad durante 22 horas. Después de enfriarla a 0°C, se añadieron
 a la disolución del 3-enoléter, agitando mientras tanto, y por
 30 este orden, 20 ml. de acetona fría, una disolución de 0'2 g. de

328471



acetato de sodio seco en 2 ml. de agua, 0'75 g. de N-bromo-succinimida y 0'2 ml. de ácido acético. Después de agitarla durante una hora, la mezcla de reacción se vertió en agua y se sometió a extracción con benceno-éter. Los extractos combinados se lavaron con una disolución de bicarbonato de sodio y con agua. Por secado y evaporación del disolvente en vacío se produjo una resina parduzca con un $n_D^{25} = 1.480$ a 1.485 milimicras que representaba sustancialmente el 17-acetato de 6-bromo-6-cloro-17 alfa-hidroxi-9 beta,10 alfa-pregn-4-en-3,20-diona.

Una disolución del producto de resina citado en 5 ml. de piridina se calentó a aproximadamente 95°C durante una hora. El tratamiento de la manera usual produjo 0'66 g. de un residuo, que se cromatografió a través de una columna de 12 g. de gel de sílice. De la fracción apropiada se obtuvieron 0'48 g. de 17-acetato de 6-cloro-17 alfa-hidroxi-9 beta,10 alfa-pregna-4,6-dieno-3,20-diona. La recristalización a partir de etanol produjo los compuestos puros.

Punto de fusión: 150-151°C (con descomp.) $\epsilon(\lambda)$ máxima = 286 milimicras) = 20.800. $[\alpha]_D^{25} = -401^\circ$ (CHCl₃)

20 EJEMPLO 5

Una disolución de 9'2 g. de 6 beta-fluoro-9 beta,10 alfa-pregn-4-en-3,20-diona y 0'37 g. de ácido p-tolueno sulfónico en 185 ml. de dioxano seco purificado y 9'2 ml. de ortoformato de etilo, se dejó reposar a temperatura ambiente en la oscuridad durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y se añadieron 300 ml. de acetona a 0°C. El 3-enoléter se bromó después por medio de la adición sucesiva, a 0°C y con agitación, de una disolución de 3'4 g. de acetato de sodio en 34 ml. de agua, después 8'2 g. de N-bromosuccinimida, y finalmente 3 ml. de ácido acético. Después de agitarla a 0°C durante 30 minutos



más, la mezcla de reacción se trató diluyéndola con 2 litros de agua de hielo, y sometiéndola a extracción con cloruro de metileno y éter de petróleo. El extracto se lavó sucesivamente con agua, una disolución de bicarbonato de sodio, y de nuevo con
 5 agua. La evaporación de los disolventes después de la adición de 1 ml. de piridina dió un residuo de 6-bromo-6-fluoro-9 beta,10 alfa-pregn-4-en-3,20-diona. Este residuo se disolvió en 10 ml. de piridina, y la disolución resultante se calentó a 90°C durante 45 minutos. El tratamiento usual dió 8'1 g. de una resina de
 10 color pardo oscuro.

La cromatografía a través de una columna de 150 g. de gel de sílice dió 4'53 g. de producto, a partir de la fracción apropiada. La recristalización a partir de etanol a -25°C produjo 3'70 g. de 6-fluoro-9 beta,10 alfa-pregna-4,6-dien-3,20-diona.
 15 Punto de fusión: 177-178'5°C. $\xi(\lambda \text{ máxima}=285 \text{ milimicras}) = 23.600.$

$$[\alpha]_D^{25} = -263^{\circ} (\text{CHCl}_3).$$

EJEMPLO 6

A una disolución de 10 g. de una mezcla de 17-acetato de
 20 6 alfa- y 6 beta-fluoro-17 alfa-hidroxi-9 beta,10 alfa-pregn-4-en-3,20-diona en 200 ml. de dioxano seco purificado, se añadieron 10 ml. de ortoformato de etilo y 400 mg. de ácido p-tolueno sulfónico. Después de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 24 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y después
 25 se le añadieron 300 ml. de acetona a 0°C, una disolución de 3'4 g. de acetato de sodio en 34 ml de agua también enfriada a 0°C, 9'2 g. de N-bromosuccinimida en polvo, y 3'3 ml. de ácido acético. La mezcla de reacción se agitó a 0-5°C durante 30 minutos, y después se trató de la forma usual. El 17-acetato de
 30 6-bromo-6-fluoro-17 alfa-hidroxi-9 beta,10 alfa-pregn-4-en-

328471



3,20-diona se deshidrohalogenó en aproximadamente 30 ml. de piridina calentándolo a 90°C durante una hora. El tratamiento de la manera usual dió 9'26 g. de un residuo con un α (1%, 1 cm.) = 438 a 284 milimicras. La cromatografía a través de una columna
5 de 150 g. de gel de sílice dió, después de la recristalización de las fracciones apropiadas, 4'8 g. de 17-acetato de 6-fluoro-17 alfa-hidroxi-9 beta,10 alfa-pregna-4,6-dieno-3,20-diona. Punto de fusión: 182'5-184'5°C. ξ (λ máxima = 285 milimicras) = 24.000.

10 EJEMPLO 7

Empleando el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 6, se enoleterificó 1 g. de una mezcla de 17-acetato de 6 alfa- y 6 beta-fluoro-17 alfa-hidroxi-9 beta,10 alfa-pregn-4-en-3,20-diona. Después de la adición de acetona a 0°C, se llevó
15 a cabo la halogenación con una cantidad equivalente de N-yodo-succinimida. El tratamiento usual, la deshidroyodación del 17-acetato de 6-yodo-6-fluoro-17 alfa-hidroxi-9 beta,10 alfa-pregn-4-en-3,20-diona con colidina, y otra vez el tratamiento como se describe en el Ejemplo 6, dieron finalmente 0'45 g. de 17-aceta-
20 to de 6-fluro-17 alfa-hidroxi-9 beta,10 alfa-pregna-4,6-dien-3,20-diona.

EJEMPLO 8

3 g. de 17-acetato de 6-beta-fluoro-17 beta-hidroxi-9 beta,10 alfa-androst-4-en-3-ona se disolvieron en una disolución
25 de 120 mg. de ácido p-tolueno sulfónico en una mezcla de 60 ml. de dioxano seco purificado y 3 ml. de orotoformato de etilo recientemente destilado. La mezcla de reacción se mantuvo en la oscuridad durante 20 horas a aproximadamente 15°C, después de lo cual se enfrió a 0°C después de la adición de 90 ml. de ace-
30 tona. Después, y mientras se agitaba, se añadieron rápidamente



a la disolución del 3-enoléter, por el orden que se indica, 1 g. de acetato de sodio en 10 ml. de agua, 3 g. de N-bromosuccinimida en forma de polvo fino y 1 ml. de ácido acético. La agitación se continuó a 0°C durante 45 minutos. La cromatografía de 5 capa delgada de muestras de la mezcla de reacción a tiempos diferentes de reacción indicó que en un cuarto de hora aproximadamente la mayor parte del éter se había convertido ya en el producto bromado. Después de un tratamiento usual, se añadieron 10 ml. de piridina al residuo de 17-acetato de 6-bromo-6-fluoro-10 17 beta-hidroxi-9 beta,10 alfa-androst-4-en-3-ona, y la disolución se calentó a aproximadamente 90°C durante una hora aproximadamente.

El residuo obtenido (2'41 g.) se combinó con el obtenido en otro experimento idéntico partiendo de 5 g. de 17-acetato de 15 6-beta-fluoro-17-beta-hidroxi-9 beta,10 alfa-androst-4-en-3-ona. Los residuos combinados se disolvieron en 2 litros de una mezcla de benceno-éter de petróleo (1:1). Esta disolución se cromatografió a través de una columna de 280 g. de gel de sílice. La elución y la recristalización de las fracciones apropiadas 20 produjeron 4'02 g. de 17-acetato de 6-fluoro-17 beta-hidroxi-9 beta,10 alfa-androsta-4,6-dien-3-ona.

Punto de fusión: 156-158°C. $\xi(\lambda \text{ máxima} = 285 \text{ milimicras}) = 23.400.$

EJEMPLO 9

25 1 g. de 17-acetato de 6 beta-fluoro-17 beta-hidroxi-9 beta,10 alfa-androst-4-en-3-ona se enoleterificó como se ha descrito en el Ejemplo 8, y el producto se trató como se describe en el ejemplo 1, produciendo 0'75 g. de enoléter crudo.

A una disolución de esta fracción de enoléter en 15 ml. 30 de éter a 0°C, se añadió una disolución de 1'6 g. de acetato de

328471



potasio en 30 ml. de ácido acético acuoso al 85%. La bromación se llevó a cabo añadiendo, con agitación, una disolución de 320 mg. de bromo en 10 ml. de ácido acético, en el curso de 5 minutos. Después de agitarla durante otros 5 minutos, la mezcla de 5 reacción se trató de la forma usual. El producto, 17-acetato de 6-bromo-6-fluoro-17 beta-hidroxi-9 beta,10 alfa-androst-4-en-3-ona, se disolvió en 10 ml. de piridina, y la disolución se calentó a 90°C durante 50 minutos. El tratamiento usual dió 510 mg. de un residuo. La purificación por cromatografía a través de una columna de gel de sílice y la recristalización a partir de etanol a -25°C produjo finalmente 17-acetato de 6-fluoro-17 beta-hidroxi-9 beta,10 alfa-androsta-4,6-dien-3-ona, con un punto de fusión de 151'5-152'5°C, y un $a(1\%, 1 \text{ cm}) = 675$ a 284 milimicras.

15 EJEMPLO 10

A una disolución de 4 g. de 6 alfa-fluoro-9 beta,10 alfa-pregn-4-en-3,20-diona en 80 ml. de dioxano seco purificado se añadieron 4 ml. de ortoformato de etilo recientemente destilado y 160 mg. de ácido p-tolueno-sulfónico. Después de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 24 horas, la mezcla de 20 reacción se trató como se ha descrito en el Ejemplo 1, produciendo el 3-enoléter en un rendimiento casi cuantitativo. El residuo no cristalino se disolvió en 100 ml. de acetona, después de lo cual se añadieron a la disolución 1'25 g. de acetato de 25 potasio y 55 ml. de etanol seco. Mientras se agitaba vigorosamente, se introdujo en la disolución fluoruro de perclorilo, a + 10°C, durante 2 horas. El tratamiento usual produjo 3'72 g. de una resina, que se cromatografió a través de una columna de 120 g. de gel de sílice, empleando como disolventes benceno-acetona. De ésto se obtuvo una fracción de 1'43 g. del compuesto 30

328471



6,6-difluorado, que después de una recristalización a partir de acetona-hexano produjo 0'8 g. de 6,6-difluoro-9 beta,10 alfa-pregn-4-en-3,20-diona.

Punto de fusión: 155-156°C (en vacío). $\epsilon(\lambda \text{ máxima} = 229 \text{ milimicras}) = 12.100.$

EJEMPLO 11

Se eterificó, como se ha descrito en el Ejemplo 10, 17-acetato de 6 alfa-fluoro-17 beta-hidroxi-9 beta,10 alfa-androst-4-en-3-ona (8'65 g). El enoléter crudo se trató con fluoruro de perclorilo, y la mezcla de reacción se trató de la forma usual. Después de una cromatografía y recristalización a partir de acetona-hexano a 0°C, se obtuvieron 2'17 g. de 17-acetato de 6,6-difluoro-17 beta-hidroxi-9 beta, 10 alfa-androst-4-en-3-ona.

15 Punto de fusión: 189'5-191°C. $\epsilon(\lambda \text{ máxima} = 229 \text{ milimicras}) = 11.900.$

$$[\alpha]_D^{25} = -55^\circ (\text{CHCl}_3)$$

Bandas de absorción infrarroja a: 1742, 1690, 1630, 1420, 1255, 1125, 1045, 1030 y 886 cm^{-1} .

20 Espectro de resonancia magnética molecular: 0'85/s(3) CH_3 -18; 1'43/d/J = 1 Hz (3) CH_3 -19; 2'05/s(3) 17beta-OAc; 4'73/m(1) CH-17; 6'26/d/J = 3'5 Hz(1) CH-4.

EJEMPLO 12

Se convirtió 9 beta,10 alfa-androst-4-en-3,17-diona en la 3-pirrolidino-3,5-dienamina sometiéndola a reflujo en metanol en presencia de pirrolidina. La enamina cristalina (punto de fusión 123-125°C) se hizo reaccionar después con bromuro de metil magnesio en tetrahidrofurano (o éter). Después de su hidrólisis con hidróxido de potasio en metanol acuoso a 45°C durante una hora, la mezcla de reacción se trató de la forma usual para dar

328471



17 beta-hidroxi-17-metil-9 beta,10 alfa-androst-4-en-3-ona, con un punto de fusión de 133-134°C. Este último compuesto se hizo reaccionar con acetato de isopropenilo en benceno, en presencia de ácido p-tolueno sulfónico, sometiéndole a reflujo durante 4
5 horas. El tratamiento usual y la reacristalización produjeron 3,17-diacetato de 17 alfa-metil-9 beta,10 alfa-androsta-3,5-dien-3,17-diol, con un punto de fusión de 128-130°C. Este diacetato se cloró en un medio de ácido acético éter acuoso con cloro, en presencia de acetato de sodio, a -5°C. El tratamiento
10 usual produjo 17-acetato de 6 beta-cloro-17 beta-hidroxi-17-metil-9 beta,10 alfa-androst-4-en-3-ona cristalina, con un punto de fusión de 168-170°C.

Este compuesto se enoleterificó como se ha descrito en el ejemplo 4, y el 3-enoléter resultante se bromó sin tratamiento
15 intermedio, como se explicó en dicho ejemplo. El 17-acetato de 6-bromo-6-cloro-17 beta-hidroxi-17-metil-9 beta,10 alfa-androst-4-en-3-ona resultante se deshidrobromó con piridina a 95°C durante 45 minutos, para producir, después de un tratamiento usual y recrystalización, 17-acetato de 6-cloro-17 beta-hidroxi-
20 17-metil-9 beta,10 alfa-androsta-4,6-dien-3-ona, con un punto de fusión de 152-153°C.

EJEMPLO 13

Se fluoró 3,17-acetato de 17 alfa-metil-9 beta,10 alfa-androsta-3,5-dien-3,17-diol, en acetona-etanol con fluoruro de
25 perclorilo, en presencia de acetato de sodio anhidro a 0°C, hasta que se comprobó que ya no había presente material de partida (determinado por medio de cromatografía de capa delgada). El tratamiento usual produjo una mezcla de 17-acetato de 6 alfa- y 6 beta-fluoro-17 beta-hidroxi-17-metil-9 beta,10 alfa-androst-
30 4-en-3-ona. Esta mezcla se enoleterificó como se ha explicado en

328471



el Ejemplo 6. Un tratamiento como el explicado en el Ejemplo 1
dió el 3-enoléter aceitoso, que se fluoró como se ha descrito
en el Ejemplo 10. Un tratamiento usual, la cromatografía y la
recristalización a partir de acetona-hexano dieron finalmente
5 17-acetato de 6,6-difluoro-17 beta-hidroxi-17-metil-9 beta, 10
alfa-androst-4-en-3-ona, con $\xi(\lambda \text{ máxima} = 229 \text{ milimicras}) =$
12.000.

La hidrólisis del grupo 17-acetoxi a grupo 17-hidroxi puede
llevarse a cabo convenientemente por reducción con hidruro de
10 litio y aluminio en tetrahidrofurano, seguida subsiguientemente
de una nueva oxidación selectiva del grupo 3-hidroxi con 2,3-
dicloro-5,6-dicianobenzoquinona, con el fin de restablecer el
sistema de 3-ceto-4-dehidro.

EJEMPLO 14

15 Se 3-enolesterificó 17 alfa-acetoxiprogesterona por reacción
con acetato de isopropenilo en benceno, en presencia de ácido
p-tolueno sulfónico, sometiéndola a reflujo durante 4 horas. El
producto diesterificado, 3,7-diacetato de 3,17 alfa-dihidroxi-
pregna-3,5-dien-20-ona, se cloró en ácido acético éter-acuoso
20 con cloro, en presencia de acetato de sodio a -5°C . Después del
tratamiento usual, se obtuvo una mezcla de 6 alfa- y 6 beta-clo-
ro-17 alfa-acetoxiprogesterona, que, sin purificación interme-
dia se enolesterificó y se bromó subsiguientemente como se ha
descrito en el Ejemplo 4, para producir la 6-bromo-6-cloro-17
25 alfa-acetoxiprogesterona cruda. La deshidrobromación, calentando
el producto dihalogenado en piridina a 95°C durante 40 minutos
dió, después del tratamiento usual y de la purificación, 6-
cloro-6-dehidro-17 alfa-acetoxi-progesterona, con un punto de
fusión de $208-210^{\circ}\text{C}$, y $\xi(\lambda \text{ máxima} = 285 \text{ milimicras}) =$
30 22.500.

328471



EJEMPLO 15

Se enoleterificó 17-propionato de 6 alfa-fluoro-testosterona (ó el correspondiente compuesto 6 beta-fluorado, o una mezcla de compuestos 6 alfa- y 6 beta-fluorados) (A. Bowers y H.J. Ringold, 5 Tetrahedron 3, 14 (1958)), y se bromó subsiguientemente como se ha descrito en el ejemplo 5. El 17-propionato de 6-bromo-6-fluoro-testosterona crudo se deshidrobromó calentándolo en 20 ml. de piridina a 95°C durante una hora. El tratamiento usual y la purificación dieron 5'9 g. de 17-propionato de 6-fluoro-10 6-dehidrotestosterona, con un punto de fusión de 122-124°C, y un ξ (λ máxima = 284 milimicras) = 23.700.

EJEMPLO 16

Por el método descrito en el Ejemplo 15, 6-fluoro-17 alfa-acetoxi-progesterona (5 g.) (A. Bowers y otros, J. Am. Chem. Soc. 15 81, 5991(1959)) se enoleterificó, se bromó y se deshidrobromó, para producir 2'97 g. de 6-fluoro-6-dehidro-17 alfa-acetoxi-progesterona con un punto de fusión de 227-230°C, y un ξ (λ máxima = 284 milimicras) = 24.000.

Aun cuando en los Ejemplos específicos anteriores se han 20 descrito ciertos procedimientos preferidos y métodos de poner en práctica la invención, se comprenderá que pueden hacerse modificaciones en los procedimientos descritos, dentro del alcance de la invención, como será obvio para los conocedores de la técnica, tanto para producir los mismos compuestos como otros com- 25 puestos de la fórmula I anteriormente explicada. En particular, la eterificación o esterificación de un grupo hidroxilo libre representado por R_{17} ó R'_{17} , o la saponificación o deseterificación de este grupo hidroxilo así protegido, pueden efectuarse de una forma conocida en un punto conveniente de la secuencia de 30 la reacción. De modo similar puede estar presente en el material



de partida un radical de hidrocarburo representado por R'_{17} , o puede introducirse en una etapa adecuada de la reacción. Si se desea, puede introducirse un doble enlace 1-dehidro en el núcleo de esteroide, de una manera conocida, en un momento adecuado.

5 EJEMPLO 17

Se enoleterificó, como se explicó en el ejemplo 1, 17-acetato de 6 alfa-fluoro-17 beta-hidroxi-9 beta,10 alfa-androst-4-en-3-ona (15 g). El tratamiento usual dió 15'43 g. de 3,5-bisdehidro-3-enoléter, que se halogenó con N-clorosuccinimida como se explicó en el ejemplo 1. Un tratamiento de la forma usual dió 15'44 g. de un aceite, que se cromatografió cuidadosamente a través de una columna de 300 g. de gel de sílice. Una nueva cromatografía de la fracción 6-cloro,6-fluor a través de una columna de 250 g. de gel de sílice dió finalmente ambos isó-

15 meros de 6-cloro,6-fluoro en un estado puro, después de la recristalización de las fracciones apropiadas a partir de éter. Los datos analíticos del 17-acetato de 6 alfa-cloro-6-fluoro-17 beta-hidroxi-9 beta,10 alfa-androst-4-en-3-ona son los siguientes:

P. de f. 145-146°C $\xi (\lambda_{\text{máxima}} = 237 \text{ milimicras}) = 13.200.$

20 $[\alpha]_D^{25} = -32^\circ$ (cloroformo).

Los datos del 17-acetato de 6 beta-cloro-6-fluoro-17 beta-hidroxi-9 beta,10 alfa-androst-4-en-3-ona son: P. de f. 150'5-152°C

$$\xi (\lambda_{\text{máxima}} = 237 \text{ milimicras}) = 11.150.$$

$$[\alpha]_D^{25} = -86^\circ \text{ (cloroformo).}$$

25 EJEMPLO 18

Se enoleterificó 17-acetato de 6 beta-cloro-17 beta-hidroxi-9 beta,10 alfa-androst-4-en-3-ona (5'16 g.) y se trató como se ha explicado en el Ejemplo 1. El 3-enoléter obtenido (5'4 g.) se disolvió en 100 ml. de acetona, y a esta disolución a 0°C se le

30 añadió una disolución de 2'7 g. de acetato de potasio seco en

328471



70 ml. de etanol seco. Después, con una agitación vigorosa, se introdujo en la disolución una mezcla de fluoruro de perclorilo purificado y nitrógeno (1 + 1), a 0°C. El tratamiento usual al cabo de dos horas dió un producto crudo, que se cromatografió a través de una columna de 110 g. de gel de sílice. Una nueva cromatografía de la fracción apropiada dió el 17-acetato de 6 alfa-cloro-6-fluoro-17 beta-hidroxi-9 beta,10 alfa-androst-4-en-3-ona y el 17-acetato de 6 beta-cloro-6-fluoro-17 beta-hidroxi-9 beta,10 alfa-androst-4-en-3-ona puros.

10 EJEMPLO 19

Una mezcla de 17-acetato de 6 alfa- y 6 beta-fluoro-17 beta-hidroxi-9 beta,10 alfa-androst-4-en-3-ona (19 g.) se enoleterificó como se ha explicado en el Ejemplo 1. El 3-enoléter obtenido se disolvió en 660 ml. de acetona a 0°C. A esta disolución se añadieron después una disolución de 7'15 g. de acetato de sodio en 71 ml. de agua, 19'4 g. de N-bromosuccinimida, y finalmente 71 ml. de ácido acético. La agitación se continuó a 0'5°C durante 2½ horas. El tratamiento usual dió 23'9 g. de un residuo, que se cristalizó a partir de éter, para dar 6'7 g. de 17-acetato de 6 beta-bromo, 6-fluoro-17 beta-hidroxi-9 beta,10 alfa-androst-4-en-3-ona, con un punto de fusión de 104-105°C

(con descomp.) $\xi(\lambda \text{ máxima} = 250 \text{ milimicras}) = 8.200.$

$$[\alpha]_D^{25} = -168^\circ (\text{CHCl}_3).$$

La cromatografía de las aguas madres a través de una columna de 250 g. de gel de sílice produjo 1'62 g. de 17-acetato de 6 alfa-bromo, 6-fluoro-17 beta-hidroxi-9 beta,10 alfa-androst-4-en-3-ona, con un punto de fusión de 113-116°C (con descomp.), y

$\xi(\lambda \text{ máxima} = 245 \text{ milimicras}) = 11.650.$

$$[\alpha]_D^{25} = +5^\circ (\text{CHCl}_3).$$



EJEMPLO 20

Se calentó a 75°C durante 7 horas 17-acetato de 6 alfa-cloro, 6-fluoro-17 beta-hidroxi-9 beta,10 alfa-androst-4-en-3-ona (100 mg.) en una disolución de 33 mg. de cloruro de litio en 13 ml. de dimetil formamida. El tratamiento usual dió un rendimiento del 85% de 17-acetato de 6-fluoro-9 beta,10 alfa-androsta-4,6-dien-3-ona.

EJEMPLO 21

Se calentó 17-acetato de 6 alfa-cloro-6-fluoro-17 beta-hidroxi-9 beta,10 alfa-androst-4-en-3-ona (600 mg.) en 60 ml. de colidina en reflujo, durante 7 horas. El tratamiento usual dió un rendimiento del 77% de 17-acetato de 6-fluoro-9 beta,10 alfa-androsta-4,6-dien-3-ona.

EJEMPLO 22

Según los ejemplos 20 y 21 se deshidrohalogenaron los siguientes compuestos, hasta producir 17-acetato de 6-fluoro-9 beta,10 alfa-androsta-4,6-dien-3-ona:

17-acetato de 6 beta-cloro, 6-fluoro-17 beta-hidroxi-9 beta,10 alfa-androst-4-en-3-ona.

17-acetato de 6 alfa-bromo, 6-fluoro-17 beta-hidroxi-9 beta,10 alfa-androst-4-en-3-ona.

17-acetato de 6 beta-bromo, 6-fluoro-17 beta-hidroxi-9 beta,10 alfa-androst-4-en-3-ona.

17-acetato de 6 alfa-yodo, 6-fluoro-17 beta-hidroxi-9 beta,10 alfa-androst-4-en-3-ona.

17-acetato de 6 beta-yodo, 6-fluoro-17 beta-hidroxi-9 beta,10 alfa-androst-4-en-3-ona.

EJEMPLO 23

Una mezcla de 17-acetato de 6 alfa-fluoro- y 6 beta-fluoro-17 beta-hidroxi-9 beta,10 alfa-androst-4-en-3-ona (1 g.) se

328471



enoletterificó como se ha explicado en el Ejemplo 1. Después de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 20 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetona a 0°C, y después se halogenó con N-yodosuccinimida como se ha explicado en el Ejemplo 1
5 empleando N-bromosuccinimida. El tratamiento usual dió 17-acetato de 6-yodo,6-fluoro-17 beta-hidroxi-9 beta,10 alfa-androst-4-en-3-ona. La deshidrohalogenación según el Ejemplo 20 produjo 650 mg. de 17-acetato de 6-fluoro-17 beta-hidroxi-9 beta,10 alfa-androsta-4,6-dien-3-ona.

10 EJEMPLO 24

Se prepararon como sigue líquidos para inyecciones de 17-acetato de 6,6-difluoro-17 beta-hidroxi-9 beta,10 alfa-androst-4-en-3-ona (ingrediente activo).

5'00 g. del ingrediente activo se disolvieron en 90 ml. de
15 una disolución de 2% (peso/volumen) de alcohol bencílico y 46% (peso/volumen) de benzoato de bencilo en aceite de ricino, a una temperatura de 60°C. La disolución se enfrió a la temperatura ambiente, y se completó hasta 100 ml. con la disolución antes citada de aceite de ricino. La mezcla se homogenizó por
20 agitación y se filtró. Se cargaron ampollas y viales con la disolución filtrada, después se cerraron herméticamente y después se esterilizaron calentando durante una hora a 120°C.

EJEMPLO 25

2 g. de 6,6-difluoro-9 beta,10 alfa-pregn-4-eno-3,20-
25 diona se disolvieron en cloroformo, y esta disolución se mezcló de un modo homogéneo con 194 g. de lactosa. La mezcla se secó a 40°C durante una hora. La mezcla se humedeció con una disolución acuosa al 10% de 2 g. de gelatina, y después se molió a través de un tamiz de malla de 841 micras de abertura. La mezcla
30 cla se secó a 40°C durante 24 horas, después de lo cual los

gránulos se molieron a través de un tamiz de malla de 841 micras de abertura. La mezcla se pesó y después se le añadieron cantidades proporcionales de polvos de talco y estearato de magnesio, en cantidades óptimas de 25 mg. y 2 mg., respectivamente. La
5 mezcla resultante se homogenizó, y se transformó en tabletas de 225 mg. cada una.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el día 30 de Junio de 1.965, bajo el número 27.735/65, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre
10 Propiedad Industrial.

- N O T A -

15 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Un método para producir un 3-ceto-4,6-bisdehidro-6-fluoro-(ó 6-cloro- ó 6-bromo)-(9 beta,10 alfa)-esteroide, ca-
20 racterizado porque un 3-ceto-4-dehidro-6,6-dihalógeno-(9 beta,10 alfa)-esteroide, esteroide este último en el que un átomo de halógeno está tomado del grupo que comprende flúor, cloro y bromo mientras que el otro átomo de halógeno está tomado del grupo que comprende cloro, bromo y yodo, se somete a una reacción de
25 deshidrohalogenación.

2.- Un método según el punto 1, caracterizado porque un 3-enoléter de un 3-ceto-4-dehidro-6-fluoro-(ó 6-cloro- ó 6-bromo)-(9 beta,10 alfa)-esteroide se clora, se broma o se yoda en la posición 6 para producir un 3-ceto-4-dehidro-6,6-dihaló-
30 geno-(9 beta,10 alfa)-esteroide, compuesto que después es deshi-

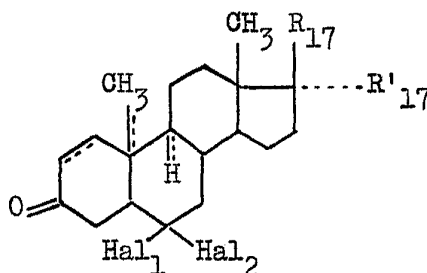
328471



drohalogenado.

3.- Método para producir compuestos de fórmula general

5



10

fórmula en la que el núcleo del esteroide tiene la configuración, bien de los esteroides normales o la de los 9 beta,10 alfa esteroides, R_{17} es un grupo $-CO-CH_3$ y R'_{17} un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxil esterificado, esterificado o libre, o R_{17} es un grupo hidroxil esterificado, esterificado o libre, y R'_{17} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alqueno o alquino inferior que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, Hal_1 y Hal_2 son átomos de halógeno seleccionados del grupo que consta de flúor, cloro o bromo, y en la fórmula en la que puede haber presente un enlace doble entre los átomos de carbono 1 y 2, caracterizado porque los compuestos son producidos de acuerdo con los métodos que son conocidos per se para producir compuestos análogos.

4.- Método como se reivindica en el punto 3, caracterizado porque un 3-ceto-4-dehidro-6 fluoro ó 6-bromo ó 6-cloro- (9 beta,10 alfa)-esteroide se broma o clora en posición alílica con respecto al doble enlace con un agente halogenante apropiado, tal como, por ejemplo, cloro o bromo, N-bromo- ó N-cloro-succinamida, N-dibromo- ó N-dicloro-dimetilhidantoina, N-dicloro- ó N-dibromo-bencenosulfonamida, ó perbromuro de piridina o per-

30

328471



cloruro de piridina.

5.- Método como se reivindica en el punto 3, caracterizado porque un 3,5-bisdehidro-3-enoléter de un 3-ceto-4-dehidro-6-fluoro- (ó 6-bromo- ó 6-cloro)-(9 beta,10 alfa)-esteroide es
5 hecho reaccionar con un agente clorante o bromante como se menciona en 3 ó con fluoruro de perclorilo.

6.- Un método de producir un 3-ceto-4,6-bisdehidro-6-fluoro- (ó 6-cloro-ó 6-bromo-)-(9 beta,10 alfa)-esteroide.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, (re-
10 presentado en el dibujo que se acompaña) y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veinte y siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

1 ABO 1966

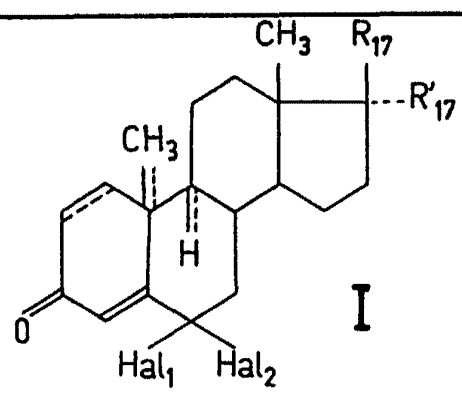
Madrid,

15

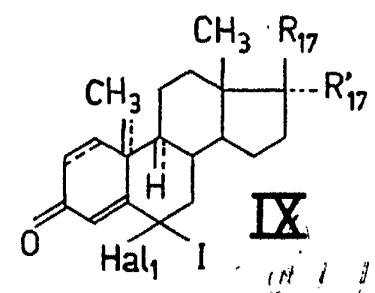
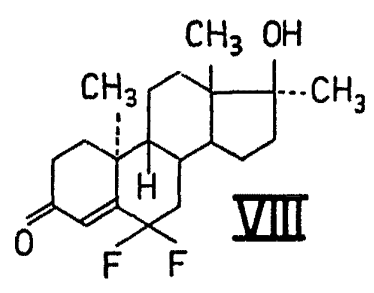
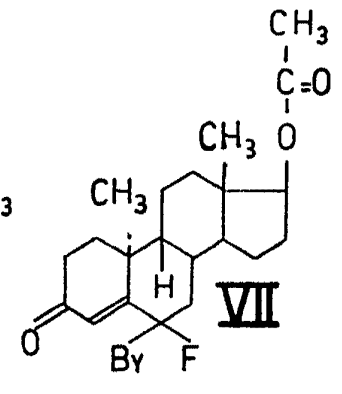
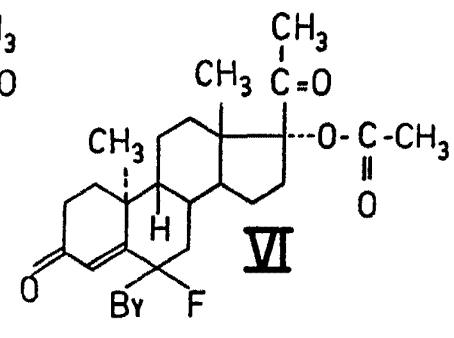
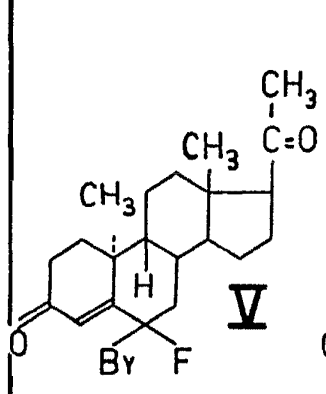
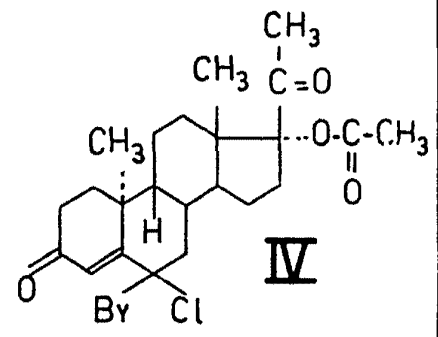
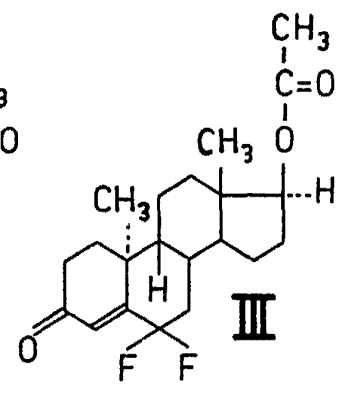
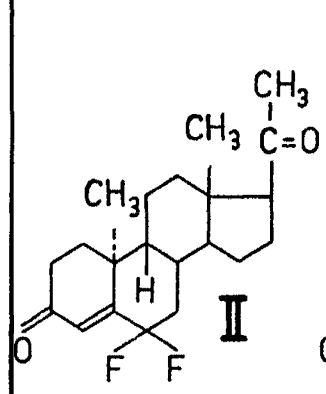
P.A.

Alberto de Elizabeta
Alberto de Elizabeta
F. A. A.

A.F.A.



328471



Handwritten scribbles or notes at the bottom right.